Dup

Lane Medical Library

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin
(Direktor: Geh. Prof. Dr. Heffter).

NEW YORK ACADEMY OF MEDICINE

Über die Ausscheidung des Morphins im Harn.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

von

Wilhelm Ritter von Kaufmann-Asser
aus Berlin.

Tag der Promotion: 4. August 1913.

Verlagsbuchhandlung von Julius Springer in Berlin.
1913.

In der im Jahre 1905 erschienenen Abhandlung über „Die Ausscheidung körperfremder Substanzen im Harn“ sagt Hefftер[1]) zu Beginn der Besprechung über die Alkaloide:

„Für eine Reihe von Alkaloiden scheint der unveränderte Übergang in den Harn nachgewiesen zu sein, nur wenige werden ganz oder zum größten Teil in den Darm abgeschieden (Berberin, Morphin)“.

Später bei der speziellen Besprechung über das Morphin heißt es dann:

„Demnach scheint es, als ob die Nieren als Eliminationsorgane des Morphins eine untergeordnete Rolle spielen, und die seinerzeit lebhaft geführte Diskussion, ob das Alkaloid im Harn ausgeschieden wird oder nicht, hat heutzutage wesentlich historisches Interesse.“

In den älteren Arbeiten, bezüglich derer ich auf die angeführte Hefftersche Abhandlung verweise, finden sich, soweit die betr. Verfasser überhaupt Morphin im Harn fanden, keine genauen quantitativen Bestimmungen dieses Alkaloids im Harn, und es gab bis dahin noch keine rechten Vorstellungen über die im Harn vorkommenden Mengen des Morphins. Faust[2]) sprach daher (im Jahre 1900) die Ansicht aus, daß man „bei Untersuchungen über das Schicksal des Morphins im tierischen Organismus die im Harn erscheinenden Mengen der unveränderten oder umgewandelten Substanz unberücksichtigt lassen kann“. Und so sagt schließlich auch Heffter (a. a. O.) nach Erörterung der in Betracht kommenden Angaben über sowohl positive wie negative Befunde:

„Es handelt sich, wie aus allen diesen Untersuchungen hervorgeht, um Spuren, hinreichend, um mit den so empfindlichen Farbenreaktionen die Anwesenheit des Alkaloids darzutun.“

So stand also die Frage nach der Ausscheidung des Morphins im Harn im Jahre 1905. Da erschien im Jahre 1907

---

[1]) Ergebnisse d. Physiol., 4. Jahrg., 1905.

[2]) Arch. f. experim. Pathol. 44, 217.

eine Arbeit von van Rijn[1]), in der dieser mitteilte, daß er in dem Harn eines Kaninchens, dem er 200 mg Morphin teils per os, teils subcutan verabreicht hatte, 70,3 mg Morphin, d. h. 35 % wiedergefunden habe. Einige Zeit später, 1912, berichtete dann Herrmann[2]), daß es ihm mit Hilfe der neuen biologischen Morphin-Nachweismethode (auf die ich sofort noch zurückkommen werde) gelungen sei, mit Harn, der nach 45 Minuten gewonnen wurde, 100 % positiver Reaktionen zu erhalten. Infolge dieser Ergebnisse, durch die die alte Streitfrage wieder ins Rollen gebracht war, veranlaßte mich Herr Geheimrat Heffter, bei Kaninchen und Hunden von neuem die Ausscheidung des Morphins im Harn zu prüfen, und zwar sollte es sich dabei nicht bloß um den qualitativen Nachweis, sondern, wenn möglich, um quantitative Messungen handeln.

Analytische Methoden.

Zu diesem Zwecke wandte ich als erste die biologische Methode von Straub-Herrmann an.

Diese Methode beruht auf der Beobachtung, daß bei weißen Mäusen, denen eine Lösung von salzsaurem Morphin unter die Rückenhaut injiziert wird, sich regelmäßig nach Ablauf einiger Minuten eine Reihe von Erscheinungen zeigen, die hauptsächlich in einer charakteristischen lordotischen Rückenkrümmung und einer S-förmigen Schwanzkrümmung bestehen. Zur Prüfung von Harn auf Morphingehalt verfuhr Herrmann in folgender Weise: Der Harn wurde eingedampft, mit weinsaurem Alkohol versetzt und ca. 1 Stunde damit extrahiert, der Extrakt zur Trockne eingedampft, mit der gleichen Menge Wasser, wie ursprünglich Harn vorhanden war, aufgenommen, die Lösung filtriert, mit Natr. carbon. neutralisiert und dann den Mäusen injiziert.

Ich stellte nun zunächst eine größere Zahl von Vorversuchen an, die sich darauf bezogen, festzustellen, ob die Reaktion wirklich charakteristisch für Morphin ist. Zu diesem Zweck injizierte ich Aq. dest. und Lösungen von Cocain, Codein und Heroin. Bei allen diesen Injektionen erhielt ich die charakteristische Reaktion entweder garnicht, oder nicht bei den

[1]) Pharmazeutisch Weekblad, 44. Jahrg., Nr. 46.
[2]) Biochem. Zeitschr. 39, Heft 3 und 4.

der Morphinlösung entsprechenden Mengen, so daß die Reaktion wohl als für Morphin charakteristisch anzusehen ist. Auch den Einfluß der Außentemperatur berücksichtigte ich, indem ich Mäuse untersuchte, nachdem ich sie längere Zeit auf der Heizung oder vor dem Fenster hatte stehen lassen. Hierbei konnte ich keinen Unterschied in der Auslösbarkeit der Reaktion feststellen. Dagegen kam ich bei Prüfung des Verhaltens normaler Mäuse ohne Injektion zu der Überzeugung, daß viele Mäuse als „übererregbar" von vornherein nicht zu gebrauchen sind. In jedem Falle müssen die Mäuse vor dem Versuch genau auf ihre normale Schwanzhaltung geprüft werden.

Dann ging ich zur Prüfung einer reinen Morphinlösung über und fand in Übereinstimmung mit Herrmann, daß als unterste Grenze für eine maximale Reaktion kein feststehender Wert anzugeben ist, sondern daß dieser Wert bei den verschiedenen Mäuselieferungen schwankt, und zwar durchschnittlich zwischen 0,03 mg und 0,001 mg, d. h. innerhalb verhältnismäßig großer Grenzen.

Bei den darauf folgenden Kontrollversuchen mit Kaninchenharn mit zugesetztem Morphin zeigte es sich nun, daß die Reaktion zu einer quantitativen Morphinbestimmung nicht anwendbar ist. Denn unter Berücksichtigung desjenigen Wertes, der bei den Kontrolltieren noch gerade eine maximale Reaktion auslöste und des nächstfolgenden, bei dem die maximale Reaktion fehlte, kamen bei den Versuchen Unterschiede heraus, die bis zu 1250% des ursprünglich zugesetzten Morphins stiegen. Es muß also der Harn zusammen mit dem Morphin eine reaktionssteigernde Wirkung ausüben, da übereinstimmend angestellte Kontrollversuche mit reinem Harn die Reaktion nur bei größeren Mengen, nicht bei den entsprechend kleineren der injizierten Flüssigkeit ergaben. Somit war für meine Zwecke, d. h. zur quantitativen Bestimmung des Morphins im Harn, die biologische Methode nicht anwendbar, während sie zum qualitativen Nachweis und zur Kontrolle sich als sehr brauchbar erwies.

Ich prüfte nun den van Rijnschen Versuch nach, der folgendermaßen angestellt wird.

Ein Kaninchen erhält zuerst 100 mg Morph. hydr. per os, nachdem es 6 Stunden vorher zuletzt Futter erhalten hatte. Direkt nach der Morphingabe bekommt es einige Endivien-

blätter. Nach $2^1/_2$ Stunden injiziert man subcutan weitere 100 mg Morph. hydr. und 6 Stunden nach der ersten Morphingabe wird das Tier getötet. Der Blaseninhalt (spontan läßt das Kaninchen während der Zeit nur einige wenige Kubikzentimeter Urin, die gesondert untersucht werden) wird nun mit Weinsäure angesäuert, eingedampft, der Rückstand mit 50 ccm Alkohol aufgenommen und einige Stunden damit erwärmt. Nach der Abkühlung wird der Extrakt koliert und der Auszug noch zweimal mit Alkohol wie vorher erwärmt. Die drei Kolaturen werden vereinigt und der dabei entstehende Niederschlag nach 24 Stunden abfiltriert. Das Filtrat wird bis auf einen kleinen Rest eingedampft und nach der Abkühlung mit Wasser aufgenommen. Diese wässerige Lösung wird nun mit Äther ausgeschüttelt, dann mit Ammoniak alkalisch gemacht und nochmals mit Äther ausgeschüttelt. Darauf wird mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert und der Äther durch Erwärmen vertrieben. Danach werden 100 ccm warmer Amylalkohol aufgegossen, mit Ammoniak vorsichtig alkalisch gemacht und dann kräftig geschüttelt. Dieses wird noch zweimal wiederholt, erst mit 100 ccm, dann mit 50 ccm Amylalkohol. Die drei Mengen Amylalkohol jeder Ausschüttelung werden dann vereinigt. Dieser amylalkoholische Extrakt wird nun mit 25 ccm verdünnter Schwefelsäure ausgeschüttelt und dann wird die saure Reaktion mit Natr. carb. abgestumpft. Darauf wird mit Chloroform übergossen, mit Ammoniak alkalisch gemacht und ausgeschüttelt. Das wird so lange fortgesetzt, bis die wässerige Flüssigkeit keine Alkaloidreaktion mehr zeigt. Die Chloroformauszüge werden nun vereinigt, in einem gewogenen Becherglas bis auf einen kleinen Rest eingedampft, der dann mit der 50fachen Menge Petroläther vermengt wird. Nach 24 Stunden scheidet sich ein krystallinischer Niederschlag ab. Die Flüssigkeit wird nun abgegossen und das Becherglas bei 95° bis zu einem konstanten Gewicht getrocknet.

Bei diesem Verfahren fand van Rijn im Urin 70,3 mg Morphin = 92 mg Morphin hydrochlor. wieder, d. h. 35% Morphin oder 46% des gegebenen Morph. hydrochlor.

Bei dem von mir genau nach diesen Angaben angestellten Versuch fand ich in der Hälfte des aus der Blase gewonnenen Harns (die andere Hälfte benutzte ich zur biologischen Methode)

nur 4 mg einer krystallinischen Substanz wieder, die sich aber bei der qualitativen Prüfung durch die Fröhdesche und Marquissche Reaktion nicht als Morphin erwiesen. Diese qualitative Nachprüfung fehlt bei van Rijn und deshalb sind seine Angaben auch nicht verwertbar, da es sich eben bei den Krystallen nach meiner Erfahrung nicht um Morphin handelt.

Nachdem diese beiden Methoden also versagt hatten, arbeitete ich nunmehr nach folgendem Verfahren:

Der mit 10%iger Weinsäure angesäuerte Harn, der durch ständige Kontrolle des Käfigs und Reinigung desselben, sobald Faeces vorhanden waren, nicht mit den Faeces in Berührung kommen konnte, wurde eingedampft, der Rückstand mit Alkohol aufgenommen und während einer Stunde mit Alkohol in einem Apparat mit Rückflußkühlung extrahiert. Der alkoholische Extrakt wurde wiederum eingedampft, der Rückstand mit Wasser aufgenommen und mit Ammoniak alkalisch gemacht. Dann wurde die wässerige Lösung 24 Stunden lang im Chloroformextraktionsapparat mit Rückflußkühlung extrahiert und darauf der Chloroformextrakt bis auf einige Kubikzentimenter eingedampft. Im Scheidetrichter wurde dann der Chloroformrückstand mit Äther, Wasser und 30 ccm $^{n}/_{20}$-Salzsäure ausgeschüttelt (3mal je 5 Minuten) und darauf die wässerige Lösung mit Hilfe einer alkoholischen Jodeosinlösung titriert.

Um zu entscheiden, was diese Methode überhaupt leistet, stellte ich zunächst Leerversuche mit reinem Harn und Kontrollversuche mit Harn, dem nachträglich Morphin zugesetzt war, an.

Durch die Leerversuche mit reinem Harn bestimmte ich wieviel Kubikzentimeter $^{n}/_{20}$-HCl allein schon durch reinen Harn bei der Titration gebunden werden. Wie Tabelle I zeigt, schwanken diese Werte konstant zwischen —0,15 und +0,25 ccm. (Diese 0,25 ccm entsprechen 4,7 mg Morphin.) Das ist die erste zu berücksichtigende Fehlerquelle der Methode.

Tabelle I.

Versuch	Harnmenge	Geb. Kubikzentimeter $^{1}/_{20}$-HCl
1	50	—0,15
2	25	—0,15
3	70	+0,25
4	40	+0,25

Die dann folgenden Kontrollversuche dienten dazu, zu prüfen, wie weit die Methode überhaupt zur Bestimmung des Morphins verwertbar ist. Dazu stellte ich eine Reihe von Versuchen mit Harn an, dem eine bestimmte Menge Morphin zugesetzt war. Die Ergebnisse dieser Versuche zeigt Tabelle II. Aus ihr geht hervor, daß die wiedergefundenen Morphinmengen zwischen 68 und 83 % schwanken, im Durchschnitt also nur 70 % betragen, was einer Fehlerquelle von 30 % entspricht, die bei den eigentlichen Versuchen als 2. Fehlerquelle zu berücksichtigen ist.

Tabelle II.

Versuch	Harnmenge	Zugesetztes Morphin	Wiedergefundenes Morphin	
		mg	mg	%
1	35	52,5	36	68,5
2	60	6,0	5	83,0
3	40	60,0	41	68,0
4	40	60,0	43	71,0
5	40	60,0	42	70,0

Bei einem Versuch dieser Reihe (4) modifizierte ich die Methode derart, daß ich an Stelle der Chloroformextraktion die wässerige Lösung 3 mal je 20 Minuten lang mit heißem Chloroform ausschüttelte, ohne aber eine Verbesserung der Methode dadurch zu erzielen.

Zur Kontrolle prüfte ich ferner bei einem anderen Versuch (5):

a) den Rückstand des alkoholischen Extrakts,
b) einen zweiten alkoholischen Extrakt,
c) die wässerige Lösung nach der 24 stündigen Chloroformextraktion

qualitativ auf Morphin. Bei a) und b) fand sich kein Morphin, dagegen trat bei c) eine schwache positive Reaktion nach Marquis ein. Diese war auch durch länger andauernde Chloroformextraktion nicht zu beseitigen. Es bleibt also ein geringer Bruchteil des Morphins zurück, der nicht in den Chloroformextrakt übergeht.

Bei allen diesen Kontrollen, ebenso wie später bei den eigentlichen Versuchen, wandte ich zum Schluß zum qualitativen Nachweis, daß es sich wirklich um Morphin handelt, die biologische Methode derart an, daß ich aus der titrierten Flüssigkeit zunächst den Äther vertrieb, dann auf dem Wasserbad die Flüssigkeit auf ein Drittel des Volumens einengte und den Rest mit der 3 fachen Menge heißen Chloroforms 3 mal ausschüttelte. Aus dem Chloroformextrakt wurde dann das Chloroform abdestilliert, der Rückstand mit wenigen Kubikzentimetern schwach mit verdünnter Salzsäure angesäuerten Wassers aufgenommen und die wässerige Lösung mit Natrium bicarbonatum schwach alkalisch gemacht. Diese Flüssigkeit wurde dann Mäusen nach der Herrmannschen Vorschrift injiziert.

Nachdem also die Grenzen festgestellt waren, bis zu denen die angegebene Methode genau arbeitet, konnte ich zu den eigentlichen Versuchen übergehen.

In den Versuchen der ersten Reihe (Tabelle III) prüfte ich den Harn von 7 Kaninchen (im Gewicht von 890 bis 2400 g) und einem Hunde (5950 g). Die Anwendungsweise des Morphins war bis auf Versuch Nr. 6 und 7, bei denen das Morphin intravenös injiziert wurde, subcutan. Die Kaninchen erhielten je 200 mg Morph. hydrochlor. im ganzen in 2 maligen Injektionen von je 100 mg innerhalb von 2 Stunden (jedesmal 2,5 ccm einer 4 $^0/_0$ igen Lösung). Nur bei Versuch Nr. 6 injizierte ich nur 120 mg intravenös auf einmal. Der Hund (Nr. 1) erhielt subcutan innerhalb von 5 Stunden 3 mal je 280 mg Morphin (7 ccm einer 4 $^0/_0$ igen Lösung) = 840 mg im ganzen. Der Harn wurde bei den Kaninchen abwechselnd nach 24 und 48 Stunden untersucht, nach welcher Zeit die Tiere getötet wurden, um den Blaseninhalt vollständig zu erhalten und mitverwerten zu können. Der Versuch Nr. 6 dauerte $2^1/_2$ Stunden, da hier der Harn mit Hilfe eines Dauerkatheters gewonnen wurde. Das Tier starb bei der Nachspülung der Blase; die Blase erwies sich bei der Sektion als vollständig leer. Die Versuchsdauer bei dem Hunde betrug 24 Stunden, nach welcher Zeit der Hund gleichfalls getötet wurde, um den Blaseninhalt zu gewinnen.

Tabelle III.

Nr.	Gewicht des Kaninchens g	Injektion	Injizierte Menge mg	Versuchsdauer Std.	Harnmenge ccm	Wiedergefund. Morphin mg	%	mit Fehlerberechnung %	Biologische Kontrolle
				Kaninchen.					
1	890	subcutan	200	43	120	6	3,0	4,0	+
2	1320	„	200	24	70	46	23,0	30,0	+
3	1530	„	200	48	150	23	11,5	15,0	+
4	1950	„	200	24	140	12	6,0	8,0	+
5	1920	„	200	24	160	30	15,0	19,5	+
6	1160	intraven.	120	$2^1/_2$	—	9	7,5	10,0	+
7a	2400	„	200	24	170	8	4,0	5,0	+
7b				24	80	2?	1,0?	Fehlergrenze	—
				Hund.					
1	5950	subcutan	840	24	330	48	5,7	7,2	+

Wie die Tabelle zeigt, konnte ich in jedem dieser Versuche Morphin quantitativ nachweisen, die Prozentzahl des wiedergefundenen Morphins schwankt bei den Kaninchen zwischen 3 und 23% und beträgt beim Hund 5,7%. Auffallend sind die Differenzen in den verschiedenen Versuchen, einen Anhaltspunkt für diese Schwankungen habe ich nicht finden können. Wenn man die vorhin genannten beiden Fehlerquellen derart berücksichtigt, daß man 1. die 0,25 durch reinen Harn gebundenen Kubikzentimetern entsprechende Morphinmenge (= 4,7 mg) subtrahiert und 2. zu jedem Wert 30% der wiedergefundenen Menge hinzuaddiert, so schwankt die Prozentzahl zwischen 4 und 30 für die Kaninchen und beträgt beim Hund 7,2.

Bei dem Versuch 7b, in dem die Harnmenge des zweiten Tages für sich allein verarbeitet wurde, fanden sich nur 2 mg = 1% wieder; dieser Wert fällt in die Fehlergrenze, und hiermit übereinstimmend war auch bei diesem Versuch als dem einzigen dieser Reihe die biologische Reaktion negativ.

Um nun über die Ausscheidungsdauer des Morphins im Harn ein klares Bild zu gewinnen, injizierte ich (Tabelle IV) einem Kaninchen (Nr. 8) wie vorher 200 mg Morphin subcutan und stellte Versuche mit dem nach 48, 72, 96 und 120 Stunden entnommenen Harn an. Hierbei zeigte sich, daß nach 48 Stunden die Morphinausscheidung als beendet zu betrachten ist,

ein Resultat, das durch die jedesmal angestellte biologische Reaktion bestätigt wurde.

Tabelle IV.

Kaninchen 8: 2380 g, 200 mg subcutan injiziert.

Zeitdauer nach der Injektion Std.	Harnmenge ccm	Wiedergefundenes Morphin mg	%	mit Fehlerberechnung %	Biologische Kontrolle
48	380	30	15,0	17	+
72	190	3?	1,5?	Fehlergrenze	—
96	25	1?	—	„	—
120	120	2?	—	„	—

Nunmehr ging ich zu Dauerversuchen an einem Hund und einem Kaninchen über. Tabelle V zeigt die Ergebnisse einer durch 17 Tage fortgesetzten subcutanen Morphininjektion bei einem ca. 6 kg schweren Hund (Nr. 2). Derselbe erhielt am 1. Tag in 3 Malen 840 mg Morph. hydrochlor., an den folgenden je 280 mg; im ganzen (an zwei Sonntagen erhielt er keine Injektion) also 4,76 g. Der Harn wurde alle zwei (nach einem

Tabelle V.

Tag	Gewicht g	Injiz. Morph. pro dosi mg	Injiz. Morph. im ganzen g	Harnmenge ccm	Wiedergefund. Morphin mg	%	mit Fehlerberechnung %	Biologische Kontrolle
1	5900	840	—	—	—	—	—	
2	—	280	1,12	—	—	—	—	
3	—	280	1,40	290	54	4,8	6,2	+
4	—	280	1,68	—	—	—	—	
5	—	—	1,68	—	—	—	—	
6	—	280	1,96	610	58	10,4	13,4	+
7	—	280	2,24	—	—	—	—	
8	—	280	2,52	530	27	4,8	6,2	+
9	4850	280	2,80	—	—	—	—	
10	—	280	3,08	—	55	9,8	12,6	+
11	—	280	3,36	—	—	—	—	
12	—	—	3,36	—	—	—	—	
13	—	280	3,64	—	13	2,3	3,0	+
14	4870	280	3,92	—	—	—	—	
15	—	280	4,20	—	37	6,0	8,5	+
16	—	280	4,48	—	—	—	—	
17	4930	280	4,76	—	15	2,6	3,4	+
					259			

dazwischenliegenden Sonntag drei) Tage untersucht. Die Harnmenge betrug zuerst 290, 610, 530 ccm und war dann, da der Hund bei seiner großen Unruhe stets den Wassernapf verschüttete, nicht mehr festzustellen. Unmittelbar nach den Injektionen der ca. ersten 10 Tage erbrach der Hund, nachher vertrug er die Injektionen ohne Störung seines Befindens. Zum Schluß hob sich auch wieder sein zuerst gesunkenes Körpergewicht, und 14 Tage nach Beendigung der Versuche war ihm nichts Abweichendes mehr anzumerken. Es war Vorsorge getroffen, daß der Harn weder mit den Faeces, noch dem Erbrochenen in Berührung kam.

Wie die Tabelle V lehrt, fanden sich in jeder Harnuntersuchung zum Teil erhebliche Mengen Morphin wieder (am 3. Tag 54, 6. Tag 58, 10. Tag 55 mg). In Prozenten für die innerhalb der letzten 48 Stunden gegebene Morphinmenge umgerechnet, ergeben sich zugleich unter Berücksichtigung der beiden Fehlerquellen Werte zwischen 3 und 13,4 %. Zusammengerechnet fand ich von 4,76 g injizierten Morphins 0,259 g = 5,4 % oder mit Berücksichtigung der Fehler der Methode 6,9 % wieder.

Waren dieses schon verhältnismäßig große Werte, so fand ich bei dem Dauerversuch mit einem Kaninchen (Tabelle VI) noch sehr viel höhere.

Das Kaninchen (Nr. 9) von 2450 g Gewicht erhielt während 19 Tagen mit Ausnahme eines Sonntags subcutane Injektionen von Morph. hydrochlor., und zwar 14 Tage lang 200 mg in je 2 Portionen (= 2 mal je 2,5 ccm einer 4 %igen Lösung), dann an 2 Tagen je 300 mg und an 3 Tagen je 400 mg, im ganzen 4,4 g. Das Tier vertrug die Injektionen ausgezeichnet, zeigte weder auffallende Unruhe, noch Apathie und fraß wie immer. Es wurde mit Grünzeug und Rüben gefüttert; für die Sauberhaltung des Käfigs war Vorsorge getroffen. Nach der letzten Injektion wurde der bis dahin alle zwei (nur zweimal drei) Tage) untersuchte Harn noch an den drei darauf folgenden Tagen untersucht; zu der letzten Harnmenge wurde der aus dem getöteten Tier entnommene Blaseninhalt (5 ccm) hinzugefügt. Zwei Versuche (5. und 14. Tag) mißlangen, da die Röhre des Chloroformextraktionsapparates sprang. Die Harnmenge schwankte innerhalb verhältnismäßig kleiner Grenzen.

Tabelle VI.

Tag	Gewicht	Injiziert. Morph. pro dosi mg	Injiziert. Morph. im ganzen g	Harnmenge ccm	Wiedergefund. Morphin mg	Wiedergefund. Morphin %	Wiedergefund. Morphin mit Fehlerberechnung %	Biologische Kontrolle
1	2450	200	—	—	—	—	—	
2	—	200	0,4	—	—	—	—	
3	—	200	0,6	204	16	4,0	5,0	+
4	—	200	0,8	—	—	—	—	
5	—	200	1,0	Versuch mißlungen				
6	—	200	1,2	—	—	—	—	
7	—	—	1,2	—	—	—	—	
8	—	200	1,4	210	48	12,0	15,5	+
9	—	200	1,6	—	—	—	—	
10	—	200	1,8	180	79	19,7	25,0	+
11	2230	200	2,0	—	—	—	—	
12	—	200	2,2	225	120	30,0	39,0	+
13	—	200	2,4	—	—	—	—	
14	—	200	2,6	Versuch mißlungen				
15	—	300	2,9	—	—	—	—	
16	—	300	3,2	85	80	16,0	20,8	+
17	—	400	3,6	—	—	—	—	
18	—	400	4,0	105	80	11,4	14,8	+
19	—	400	4,4	—	—	—	—	
20	2300	—	—	210	80	10,0	13,0	+
21	—	—	—	90	24	3,0	3,3	+
22	—	—	—	110	2	Fehlergrenze		+
				(+5Blas. Inhalt)	529			

Die wiedergefundenen Morphinmengen stiegen zunächst stark an in einer Reihe von 16, —, 48, 79, 120 mg oder prozentualiter der in den dem Versuch vorangehenden 48 Stunden injizierten Morphinmenge von 5 bis 39 %. Dann fielen die gefundenen Werte wieder und hielten sich zunächst eine Zeitlang konstant auf 80 mg (= 20,8, 14,8, 13,0 %).

In dem 48 Stunden nach der letzten Injektion untersuchten Harn (21. Tag) fanden sich noch 24 mg = 3,3 %, am nächsten (22.) Tag, d. h. 72 Stunden nach der letzten Injektion, 2 mg, eine Menge, die in die Fehlergrenze fällt; doch war hier ebenso wie bei sämtlichen anderen Versuchen die biologische Kontrollreaktion positiv.

Bei der Untersuchung des Harns am 12. Tage, bei dem die überraschend hohe Menge von 120 mg wiedergefundenen Morphins sich ergab, gelang es mir, aus dem Chloroformextrakt durch Ammoniak krystallinisches Morphin zu gewinnen und aus diesem mit Hilfe von Salzsäure Morphinum hydrochloricum

darzustellen. Die Krystalle ergaben die positive Marquissche und Fröhdesche Reaktion. Bisher ist es nur Marmé, Schneider und Landsberg gelungen, Morphin krystallinisch aus Harn zu erhalten.

Im ganzen wurden bei diesem Dauerversuch von 4,4 g injizierten Morphin 529 mg im Harn wiedergefunden, d. h. 12 % oder mit Berücksichtigung der Methodenfehler 15,5 %. Man könnte nun wohl mit Recht für die beiden mißlungenen Versuche Werte einsetzen, die nach dem Verlauf der Reihe mit ziemlicher Sicherheit anzunehmen sind, und zwar für den Versuch des 5. Tages in dem ansteigenden Teil der Werte zwischen 16 und 48 mg 30 mg und für den des 14. Tages im absteigenden Teil zwischen 120 und 80 mg 100 mg. Dann würde die Gesamtmenge des im Harn wiedergefundenen Morphins 659 mg = 14,9 % resp. 19,3 % betragen.

Bei diesem Kaninchen erhob ich bei Untersuchung der Faeces von 24 Stunden des 19./20. Tages auch den auffallenden Befund, daß ich in ihnen nur 10 mg Morphin wiederfand, also eine im Verhältnis zu der Ausscheidung im Harn nur geringe Menge.

Zur Beantwortung der Frage, ob das Morphin längere Zeit im Körper zurückbehalten wird, nachdem die Ausscheidung im Harn auf eine quantitativ nicht mehr bestimmbare Grenze gesunken ist, untersuchte ich hier auch noch nach Tötung des Tieres (72 Stunden nach der letzten Morphininjektion) die Nieren, Leber und den Magen auf Morphin. Dabei fand ich folgende Werte:

Tabelle VII.

	Wiedergefundene Morphinmenge mg	% der Gesamtmenge des injizierten Morphins	Biologische Kontrolle	Marquissche Reaktion
Nieren	6	0,13	+	schwach +
Leber	20	0,45	+	+
Magen	27	0,63	+	+

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß 72 Stunden nach der letzten Morphininjektion in den drei untersuchten Organen noch 53 mg = 1,2 resp. 1,4 % der Gesamtmenge des injizierten Morphins nachzuweisen waren. Dieses Ergebnis steht in direktem

Gegensatz zu den Angaben Rübsamens[1]), der bei Untersuchungen an Ratten fand, daß 17 Stunden nach der letzten Dosis, bei einer 13 Tage lang mit Morphin vorbereiteten Ratte, überhaupt im ganzen Rattenkörper, der in toto auf Morphin geprüft wurde, nichts von dem Alkaloid mehr nachzuweisen war.

Daß auch beim Menschen, im Gegensatz zu den vielen negativen Untersuchungsergebnissen, Morphin im Harn in quantitativ nachweisbaren, verhältnismäßig großen Mengen vorhanden ist, geht aus einem Bericht hervor, der von der Medizinalabteilung des preußischen Kriegsministeriums Herrn Geheimrat Heffter zugegangen ist, und den dieser mir für meine Arbeit zur Verfügung stellte. Bei einem Soldaten, der nachweisbar 1,5 g Morphin suicidii causa genommen hatte und mit Hilfe von Atropin, Magenspülungen, Campherinjektionen und 12stündiger künstlicher Atmung am Leben erhalten wurde, konnten im Harn der ersten ca. 24 Stunden 0,135 g Morphin nachgewiesen werden, d. h. 9% der genommenen Menge.

Zusammenfassend sind die Ergebnisse meiner angestellten Versuche folgende:

Zusammenfassung.

I. Die biologische Methode von Straub-Herrmann ist zur quantitativen Bestimmung des Morphins im Harn nicht anwendbar.

II. Nach der van Rijnschen Methode läßt sich aus Harn kein Morphin quantitativ nachweisen.

III. Als Ausscheidungsorgan für das Morphin kommen bei Kaninchen und Hunden die Nieren in höher als bisher angenommenen Maße in Betracht.

IV. Bei Dauerversuchen steigt die Menge des im Kaninchenharn ausgeschiedenen Morphins bis auf 39%.

V. Bei Dauerversuchen ist noch 72 Stunden nach der letzten Injektion in Leber, Nieren und Magen Morphin quantitativ nachzuweisen.

---

[1]) Arch. f. experim. Pathol. 59, 243.

Lebenslauf.

Am 16. Mai 1888 wurde ich als Sohn des Geh. Reg.-Rats und Universitätsprofessors Dr. Richard Ritter von Kaufmann-Asser in Berlin geboren. Von Ostern 1897 an besuchte ich das Kgl. Prinz-Heinrich-Gymnasium in Berlin-Schöneberg und bestand dortselbst Ostern 1906 das Abiturientenexamen. Im S.-S. 1906 war ich an der Berliner Universität immatrikuliert, bezog dann die Universität Straßburg, wo ich im W.-S. 1906/07 und S.-S. 1907 blieb, um dann wieder nach Berlin zurückzukehren. Hier bestand ich im August 1908 das medizinische Vorexamen. Nach dem Physikum ging ich zunächst drei Semester nach München und kam im S.-S. 1910 wieder nach Berlin zurück. Hier beendete ich am 9. Juli 1912 das Staatsexamen und begann am 15. Juli das praktische Jahr am Pharmakologischen Institut der Berliner Universität bei Herrn Geheimrat Heffter. Dort blieb ich bis zum 15. Januar 1913 und ging darauf an die Kgl. Medizinische Poliklinik zu Herrn Geheimrat Goldscheider, wo ich bis zum Schluß meines praktischen Jahres als Medizinalpraktikant tätig war.

Während meiner Studienzeit besuchte ich die Vorlesungen, Kurse und Kliniken folgender Herren:

In Straßburg: Braun, Ewald, Fuchs, Schwalbe, Thiele, Weidenreich.

In München: v. Angerer, Amann, v. Bollinger, Döderlein, Grashey, Klausner, May, v. Müller, Meyer, Posselt, v. Tappeiner.

In Berlin: Abelsdorff, Blumreich, Bumm, Drude, Engelmann, Flügge, Fränkel, Heffter, Hertwig, Heubner, Hildebrand, Holtermann, Joachimstal, Kaiserling, Lasson, Lesser, Kraus, Meyer, v. Michel, Orth, Passow, Rawitz, Salkowski, Straßmann, Virchow, Waldeyer, Ziehen.